PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 :		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 99/47097**
A61H 27 /00	**A2**	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. September 1999 (23.09.99)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/00781

(22) Internationales Anmeldedatum: 15. März 1999 (15.03.99)

(30) Prioritätsdaten:
198 12 195.4 19. März 1998 (19.03.98) DE

(71)(72) Anmelder und Erfinder: STORCH, Uwe [DE/DE]; Blackmannshof 3, D–45889 Gelsenkirchen (DE).

(74) Anwalt: HAFT, VON PUTTKAMER, BERNGRUBER, CZYBULKA; Franziskanerstrasse 38, D–81669 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht
Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: MATERIAL COMPOSITION FOR THE FORMATION OF TISSUE

(54) Bezeichnung: STOFFZUSAMMENSETZUNG ZUR GEWEBEBILDUNG

(57) Abstract

The invention relates to a material composition for the formation of tissue in the human and animal body. Said composition is polymerized as a foam with open pores in which the forming tissue grows.

(57) Zusammenfassung

Eine Stoffzusammensetzung zur Gewebebildung im menschlichen und tierischen Körper polymerisiert als Schaum mit offenen Poren, in die das sich bildende Gewebe hineinwächst.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Stoffzusammensetzung zur Gewebebildung

Die Erfindung bezieht sich auf eine polymerisierbare Stoffzusammensetzung zur Gewebebildung im menschlichen und tierischen Körper.

Eine solche Stoffzusammensetzung, die zu einem biodegradierbaren Polyurethan auspolymerisiert, ist bekannt (EP 0 531 487 B1). Mit ihr wird ein Implantat hergestellt, das insbesondere zur Auffüllung parodontaler Knochentaschen, Augmentation am Kieferknochen, als endodontische Füllung und zur Beseitigung von Knochendefekten verwendet wird. Dazu enthält es Hydroxylapatit als Füllstoff.

Die Wirkungsweise des Implantats beruht darauf, daß das Polyurethan-Implantat mit der Zeit hydrolysiert und resorbiert wird, so daß das Knochengewebe entsprechend nachwachsen kann. Demgemäß sollte die Resorptionsgeschwindigkeit des Implantats möglichst der Proliferationsgeschwindigkeit des Knochengewebes entsprechen. Tatsächlich weist Polyurethan jedoch eine erheblich langsamere Resorptionsgeschwindigkeit auf. Es sind zwar die verschiedensten Anstrengungen unternommen worden, die Resorptionsgeschwindigkeit des Polyurethan-Implantats zu erhöhen, von einer der Gewebeproliferation entsprechenden Resorptionsgeschwindigkeit ist man jedoch noch weit entfernt.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein medizinisches Implantat bereitzustellen, das die Gewebebildung nicht wesentlich behindert.

Dies wird erfindungsgemäß mit der im Anspruch 1 gekennzeichneten Stoffzusammensetzung erreicht. In den Ansprüchen 12, 16, 18 und 19 sind vorteilhafte Ausgestaltungen der erfindungsgemäßen Stoffzusammensetzung wiedergegeben. In den Ansprüchen 13 bis 15 sowie 17 und 20 sind bevorzugte Verwendungen der erfindungsgemäßen Stoffzusammensetzung angegeben.

Mit erfindungsgemäßer Stoffzusammensetzung wird ein Implantat gebildet, das aus einem offenzelligen Schaum besteht, also einem Polymerisat mit interkonnektierten, d. h. miteinander kommunizierenden Poren und dergleichen Hohlräumen. Diese Hohlräume werden vom Gewebe des Implantations-ortes entsprechend der Turnover- oder Proliferationsrate des Gewebes durchwachsen.

Der durch die Erfindung erzielte Vorteil liegt also einerseits in der plastischen Implantation der polymerisierbare Stoffzusammensetzung und in der dadurch erleichterten Anpassung an den Implantationsort, und andererseits darin, daß der hochgradig interkonnektierende Schaum sofort vom Gewebe durchwachsen werden kann.

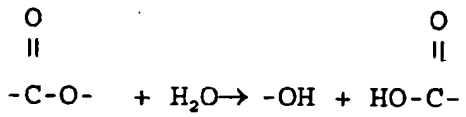
Der offenporige Schaum besteht vorzugsweise aus einem biologisch degradierbaren Kunststoff. Er wird damit insbesondere von den Hohlräumen her abgebaut. Durch die große innere Oberfläche, die durch die Hohlräume gebildet wird, erfolgt eine so rasche Resorption des Kunststoffs, dass die Gewebebildung praktisch nicht behindert wird.

Als biologisch abbaubarer, offenzelliger Schaum wird vorzugsweise Polyurethan-Schaum verwendet.

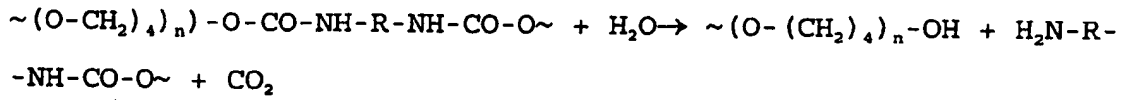
Die Hydrolysebeständigkeit und Abbaurate des Polyurethan-Schaums hängt von der verwendeten Polyol-Komponente ab. Versuche hierzu haben folgende Rangfolge in der Hydrolysestabilität ergeben:

Polyether > Polycarprolactone > Polyester

Der hydrolytische Zerfall der Estergruppen wird durch saures Milieu begünstigt und verläuft wie folgt:



Dadurch, daß beim Hydrolysevorgang endständige Carbonsäuregruppen entstehen, ist der Vorgang autokatalytisch. Bei Polyetherurethanen wird vorwiegend die Urethangruppe selbst hydrolysiert. Dabei entstehen zwei kürzere Ketten. Die eine besitzt eine endständige Hydroxylgruppe, die andere endet aminofunktionell.



Durch den Zerfall von beigefügtem Polyactid-Oligomer werden in Abhängigkeit von der Kettenlänge desselben und seines Massenanteiles diese Prozesse beschleunigt. Gleiches gilt allgemein für die Freisetzung von Säuren, z.B. Phosphorsäure aus Hydroxylapatit. Durch oben beschriebenen Mechanismen sowie Vernetzungsgrad, Kristallinität, Porengröße und Polymerisationsgrad ist die Degradationsgeschwindigkeit des Werkstoffes einstellbar.

Da aromatische Gruppen eine karzinogene Wirkung besitzen können, werden erfindungsgemäß vorzugsweise zur Herstellung des Polyurethan-Schaums nur solche Polyol- oder Polyamin-Komponenten sowie nur solche Polyisocyanat-Komponenten verwendet, die keine aromatischen Gruppen aufweisen.

Als Polyol-Komponenten werden vorzugsweise langkettige aliphatische Verbindungen mit zwei oder drei Hydroxylgruppen mit einem Molekulargewicht zwischen 200 und 600 eingesetzt, insbesondere Diolester, ferner vorzugsweise Ricinusöl oder Castoröl. Dabei zeichnen sich Polyurethane, die unter Verwendung von Castoröl hergestellt werden, durch eine starke Gewebsadhäsion aus, also durch Ortsständigkeit des Implantationsmaterials, was in Abhängigkeit des Implantationsortes unter chirurgischen Aspekten wünschenswert ist.

Die Isocyanatgruppen des Polyisocyanats sind vorzugsweise durch wenigstens drei Methylengruppen voneinander getrennt. So hat sich Trimethylendiisocyanat als geeignet erwiesen. Ferner Diisocyanatcarbonsäuren, beispielsweise 2,6-Diisocyanathexansäure, die aus Lysin herstellbar ist.

Das Polyurethan wird aus einem Präpolymer aus der Polyol- bzw. Polyamin-Komponente einerseits und der Polyisocyanat-Komponente andererseits erhalten. Sowohl die Präpolymerisation wie die anschließende Polymerisation des Präpolymeren zum Polyurethan erfolgen in Masse, also ohne Verwendung von (toxischen) Lösungsmitteln.

Die Polymerisation des Präpolymer kann chemisch oder durch Bestrahlung initiiert werden. Zur chemischen Initiierung kann beispielsweise Wasserstoffperoxid verwendet werden.

Nach Initiierung der Polymerisation des Präpolymeren wird das Polyurethan bildende Gemisch plastisch implantiert. Um die Offenporigkeit des plastisch implantierten Polyurethans zu erhalten, kann die Polyisocyanat-Komponente in einem solchen Überschuß eingesetzt werden, daß während der Polymerisation des Polyurethans Kohlendioxid freigesetzt wird, das die Poren des Polyurethan-Schaums bildet. Das Molverhältnis der Isocyanatgruppen der Polyisocyanat-Komponente zu den Hydroxylgruppen der Polyol-Komponente (oder gegebenenfalls zu den Aminogruppen der Polyamin-Komponente) beträgt deshalb vorzugsweise mehr als zwei. Statt eines Polyisocyanat-Überschusses kann zur Porenbildung auch ein Schäummittel verwendet werden, das während der Polymerisation des Polyurethans Kohlendioxid oder ein anderes nicht toxisches Gas bildet.

Um einen steiferen Polyurethan-Schaum zu erhalten, hat es sich als vorteilhaft erwiesen, dem Präpolymer vor dessen Polymerisation ein aliphatisches Diisocyanat mit wenigstens drei Methylengruppen zwischen den beiden Isocyanatgruppen zuzusetzen, insbesondere die erwähnte 2,6-Diisocyanathexansäure. Ein steifer Schaum ist beispielsweise bei einem Knochenaufbau, etwa einer Augmentation im Kieferknochen, erwünscht.

Zur Porenbildung werden der polymerisierbaren Stoffzusammensetzung ferner vorzugsweise wasserlösliche Feststoffpartikel zugesetzt, insbesondere Salze, wie Alkali- oder Erdalkali-Chloride oder Sulfate, wie Glucose. Die Feststoffpartikel werden aus dem implantierten Polymerisat herausgelöst. Die wasserlöslichen Feststoffpartikel dienen insbesondere zur Verbindung der Blasen innerhalb des Polymerisat, die durch

das Gas gebildet werden, das während der Polymerisation entsteht. Die Menge der wasserlöslichen Feststoffpartikel kann beispielsweise 10 bis 60 Vol.-% des Implantats betragen.

Das Porenvolumen des Schaumes sollte einerseits groß genug sein, um die Gewebeproliferation nicht zu beeinträchtigen, andererseits muß der Schaum eine hinreichende Festigkeit besitzen. Demgemäß sollte das Porenvolumen des Schaums mindestens 30 Vol.-%, insbesondere mindestens 50 Vol.-% betragen. Die durchschnittliche Porengröße kann 200 bis 600 µm betragen, insbesondere 350 bis 450 µm.

Die Porengröße kann unterschiedlich sein. Falls das Gewebe ein Knochengewebe ist, kann die Porengröße ähnlich der Eröffnungszone des hyalienen Knorpels bei der enchontralen Ossifikation beispielsweise 200 bis 600 µm betragen, während die Zwischenverbindungen der Poren entsprechend dem Querschnitt der Osteoklasten und Osteoblasten einen Durchmesser von weniger als 400 µm besitzen sollten.

Falls ein Gewebe mit langsamer Proliferationsgeschwindigkeit, z.B. Knochengewebe gebildet werden soll, das an ein Gewebe mit hoher Proliferationsgeschwindigkeit, beispielsweise Bindegewebe angrenzt, muß verhindert werden, daß das Bindegewebe in den Schaum hineinwachsen kann. Dies wird vorzugsweise dadurch erreicht, daß der offenporige Schaum auf der von dem zu regenerierende Gewebe abgewandten Seite eine geschlossene Haut bildet. Eine solche Haut bildet sich häufig von selbst an der freien Oberfläche der implantierten Stoffzusammensetzung während der Polymerisation. Sie kann jedoch auch beispielsweise durch mechanisches Glätten der freien Oberfläche während der Polymerisation erzeugt werden.

Wenn mit dem erfindungsgemäßen Implantat ein Knochengewebe gebildet werden soll, kann die polymerisierbare Stoffzusammensetzung ein Knochenersatz-Material als Füllstoff erhalten, insbesondere Hydroxylapatit, Tricalciumphosphat, Aluminiumoxid-Keramiken, aber auch sogenanntes Bioglas.

Ein wichtiger Aspekt des erfindungsgemäßen Implantats besteht darin, daß es als Wirkstoff-Carrier verwendet werden kann. Dazu werden der polymerisierbaren Stoffzusammensetzung Hohlkügelchen zugesetzt, die den Wirkstoff enthalten. Der Wirkstoff wird damit ortsständig verteilt. Die Wirkstoffe oder Botenstoffe können aber auch in die vorstehend beschriebenen wasserlöslichen Feststoffpartikel eingelagert sein und durch deren Auflösung freigesetzt werden.

Die Hohlkügelchen müssen einerseits eine hinreichende chemische Stabilität besitzen, damit sie bei der Polymerisation nicht zerstört werden. Falls ein Polyurethan-Schaum gebildet wird, ist dies insbesondere bei Wirkstoffen von Bedeutung, die Amin- oder dergleichen Gruppen besitzen, die mit der Polyisocyanat-Komponente reagieren können. Zum anderen müssen die Hohlkügelchen resorbier- bzw. biodegradierbar sein, damit der Wirkstoff freigesetzt werden kann. Dazu können die Hohlkügelchen beispielsweise aus Polyhydroxybuttersäure, Polylactid aber auch aus biodegradierbarem Polyurethan bestehen.

Der Wirkstoff kann ein klassisches Arzneimittel, beispielsweise ein Antibiotikum, wie Tetracyclin, ein Corticoid oder dergleichen sein.

Um die Gewebebildung zu beschleunigen, wird als Wirkstoff jedoch vorzugsweise ein Gewebehormon verwendet, insbesondere von der Gruppe der Amelogine sowie BM(bone morphogenetic)-Proteine. Das Hauptproblem der klinischen Anwendung der Gewebshormone, das in deren Ortsständigkeit bzw. Plazierung beruht, wird durch das erfindungsgemäße Implantat gelöst.

Denn das erfindungsgemäße Implantat kann, wenn es zur Knochenbildung eingesetzt wird, insbesondere zur Auffüllung parodontaler Knochentaschen, Augmentation an Kieferknochen, zur endodontischen Füllung und zur Beseitigung von Knochendefekten verwendet werden. Auch kann das erfindungsgemäße Implantat zur Osteoporose-Behandlung eingesetzt werden, insbesondere können die Wirbelkörper der Osteoporose-Patienten mit der erfindungsgemäßen, zu einem Schaum polymerisierbaren Stoffzusammensetzung gefüllt werden, wobei die Zusammensetzung, wie vorstehend erwähnt, in biodegradierbare Hohlkügelchen oder in die besagten wasserlöslichen Feststoffpartikel eingeschlossene Gewebehormone enthalten kann.

Die erfindungsgemäße Stoffzusammensetzung ist jedoch nicht nur zur Herstellung von Implantaten zur Regenerierung bzw. Bildung von Knochengewebe geeignet. Sie kann beispielsweise auch als Verband verwendet werden, insbesondere für Brandverletzungen der Haut. Durch die Brandverletzung der Haut wird nämlich dem darunterliegenden Gewebe Wasser entzogen. Durch Auftragen der erfindungsgemäßen Stoffzusammensetzung auf die Haut wird dieser Wasserentzug gestoppt. Zudem kann sich die Haut durch Einwachsen in den Schaum schnell regenerieren.

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit der erfindungsgemäßen Stoffzusammensetzung sind Implantate zur Tumorbehandlung. Dazu wird nach Entfernung des Tumorgewebes die erfindungsgemäße Zusammensetzung implantiert, wobei sie als Carrier zur Abgabe des Tumornekrose-Faktors ausgebildet ist, also biodegradierbare Hohlkügelchen enthält, die Tumornekrose-Faktor enthalten.

Wenn die Hohlkügelchen oder wasserlöslichen Feststoffpartikel Neurotransmitter enthalten, kann die erfindungsgemäße Stoffzusammensetzung ferner auch für diesen Wirkstoff als Carrier verwendet werden. Damit kann Nervengewebe regeneriert werden. So kann beispielsweise durch mikroinvasive Chirurgie die erfindungsgemäße Stoffzusammensetzung an den betreffenden Stellen im Gehirn implantiert werden, z. B. um Epilepsie zu behandeln. Zudem kann die Stoffzusammensetzung zu einem elektrisch leitfähigem Schaum bzw. Kunststoff auspolymerisieren, der nur bedingt abbaubar ist.

Beispiel 1:

10 Gewichtsteile	Castoröl
26 Gewichtsteile	eines Diolesters (mittleres Molekulargewicht etwa 400)
80 Gewichtsteile	Trimethylendiisocyanat
15 Gewichtsteile	Hydroxylapatit (Marke "Bio-Oss" der Firma Geistlich)
5 Gewichtsteile	Hohlkügelchen aus Polymilchsäure, die Amelogine (Handelsname "Emdogain") oder BMP enthalten
50 Gewichtsteile	Kaliumchlorid

werden in einem Wasserbad bei etwa 40°C vermischt, um ein Polyurethan-Prepolymeres zu bilden.

Zu etwa 2g des so hergestellten Prepolymeren Gemischs werden zwei Tropfen 30%iges wässriges Wasserstoffperoxid gegeben, um die Polymerisation des Prepolymeren zu initiieren. Das Gemisch nimmt eine hoch viskose, honigartige Konsistenz an und kann damit gut implantiert werden.

Beispiel 2:

Auffüllung paratontaler Knochentaschen

Die paratontale Knochentasche entsteht im Rahmen fortgeschrittener paratontaler Erkrankung als Folge einer wiederkehrenden bakteriellen Infektion. Sie liegt im Grenzbereich zwischen Zahnwurzelzement, desmodontalem Faserapperat, Knochen und dem angehefteten Bindegewebe der Gingiva. Die operative Behandlung beginnt mit der Entfernung der pathogenen Keime, deren Konkrementen und des Granulationsgewebes. Die Regenerationsfähigkeit aller einzelnen o.g. Gewebe ist durch unterschiedliche Verfahren medizinisch nachgewiesen. Nach operativer Darstellung finden sich Paratonaldefekte unterschiedlichster Gestalt. Diese werden mit der polymerisierenden Stoffzusammensetzung honigartiger Konsistenz nach dem Beispiel 1 aufgefüllt. Während dem Auspolymerisieren am Implantationsort wird die Zusammensetzung aufgrund des hohen Polyisocyanat-Überschusses beim Auspolymerisieren aufgeschäumt. Der gebildete Polyurethanschaum weist an seiner freien Oberfläche eine geschlossene Haut auf.

Die Knochengewebsregeneration wird durch die Offenzelligkeit gerichtet, wobei die gebildete Haut eine Abschirmung gegenüber dem angrenzenden Gewindegewebe darstellt und somit eine gerichtete Regeneration des Knochengewebes erlaubt. Das Material ist resorbierbar.

Durch die Hohlkügelchen in dem Schaum wird das Amelogin oder BMP in der Polyurethanmatrix ortsfestgebunden. Desweiteren entwickelt die Polyurethanmatrix eine starke Adhäsion an die Umgebung, welche auf die Verwendung des Castoröls zurückzuführen ist. Die adhäsiven Eigenschaften ermöglichen eine gute Stabilisierung des marginalen Fibrinkoagels, sowie eine Anheftung des Mukoperiostlappens.

Damit werden komplikationslosere Heilungsvorgänge erreicht. Die bioaktive Oberfläche sorgt für die Ausbildung funktionell ausgerichteter desmondontaler Faserbündel.

Als Heilungsergebnisse finden sich desweiteren eine Osteoneogenese, Zementbildung und eine Anheftung des marginalen Parodonts.

Beispiel 3:

Augmentation am Kieferknochen

Der Verlust des Alveolarfortsatzes bei längerer Zahnlosigkeit macht eine suffiziente Prothetik unmöglich und erfordert eine Augmentation am oder eine Implantation in den Knochen. Neben den bisher beschriebenen Eigenschaften ist eine Langzeitstabilität der Matrix erforderlich, da der neugebildete Knochen alleine wieder starken Resorptionsprozessen ausgesetzt ist. Bei der enossalen Implantation bestehen oft Platzprobleme.

Hier kann die erfindungsgemäße Stoffzusammensetzung im Sinne einer gerichteten Knochenregeneration-OP (GBR) eingesetzt werden. Der Polyurethan-Anteil dient auch hier dem Zweck, als Matrixsubstanz die Füllstoffpartikel des Zahnersatzmaterials zu verbinden und zu halten. Die adhäsiven Eigenschaften fixieren das aufgetragene Material. Es erfolgt eine langsame Degradation des Polyurethans und ein sukzessiver Aufbau ortständigen Knochengewebes durch gesteuerte Knochenregeneration.

Patentansprüche

1. Polymerisierbare Stoffzusammensetzung zur Gewebebildung im menschlichen und tierischen Körper, dadurch gekennzeichnet, dass sie zu einem Schaum mit offenen Poren auspolymerisiert, in die das sich bildende Gewebe hineinwächst.

2. Stoffzusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der offenporige Schaum auf der von dem sich bildenden Gewebe abgewandten Seite eine geschlossene Haut bildet.

3. Stoffzusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie Hohlkügelchen aus einem resorbierbaren Material oder wasserlösliche Feststoffpartikel enthält, die einen Wirkstoff enthalten.

4. Stoffzusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass dass sie zur Bildung wenigstens eines Teils der Poren oder zur Verbindung der Poren wasserlösliche Feststoffpartikel enthält.

5. Stoffzusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymerisation in Masse erfolgt.

6. Stoffzusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein medizinisches Implantat bildet.

7. Stoffzusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie zu einem offenporigen Polyurethanschaum auspolymerisiert.

8. Stoffzusammensetzung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Polyolkomponente des Polyurethans eine aliphatische Verbindung mit zwei oder drei Hydroxylgruppen und einem Molekulargewicht zwischen 100 und 600 ist.

9. Stoffzusammensetzung nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Polyisocyanat-Komponente eine aliphatische Verbindung mit wenigstens zwei durch mindetens drei Methylengruppen getrennten Isocyanatgruppen ist.

10. Stoffzusammensetzung nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Molverhältnis der Isocynatgruppen der Polyisocyanat-Komponente zu den Hydroxylgruppen der Polyolkomponente mindestens 2 beträgt.

11. Stoffzusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der in den Hohlkügelchen enthaltene Wirkstoff ein Gewebehormon ist.

12. Stoffzusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Knochenersatzmaterial enthält.

13. Verwendung der Stoffzusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche zur Bildung von Knochengewebe.

14. Verwendung der Stoffzusammensetzung nach Anspruch 13 zur Auffüllung paratontaler Knochentaschen, Augmentation am

Kieferknochen, als endodontische Füllung, sowie zur Beseitigung von Knochendefekten und zur Osteoporose-Behandlung.

15. Verwendung der Stoffzusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Regeneration der Haut.

16. Stoffzusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Hohlkügelchen als Wirkstoff Tumornekrose-Faktor enthalten.

17. Verwendung der Stoffzusammensetzung nach Anspruch 16 zur Tumorbehandlung.

18. Stoffzusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Hohlkügelchen als Wirkstoff Neurotransmitter enthalten.

19. Stoffzusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen elektrisch leitfähigen Schaum bildet.

20. Verwendung der Stoffzusammensetzung nach Anspruch 18 zur Regeneration von Nervengewebe.

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61L 27/00, 25/00	A3	**(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:** WO 99/47097 **(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:** 23. September 1999 (23.09.99)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/00781

(22) Internationales Anmeldedatum: 15. März 1999 (15.03.99)

(30) Prioritätsdaten:
198 12 195.4 19. März 1998 (19.03.98) DE

(71)(72) Anmelder und Erfinder: STORCH, Uwe [DE/DE]; Blackmannshof 3, D–45889 Gelsenkirchen (DE).

(74) Anwalt: HAFT, VON PUTTKAMER, BERNGRUBER, CZYBULKA; Franziskanerstrasse 38, D–81669 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 11. November 1999 (11.11.99)

(54) Title: MATERIAL COMPOSITION FOR THE FORMATION OF TISSUE

(54) Bezeichnung: STOFFZUSAMMENSETZUNG ZUR GEWEBEBILDUNG

(57) Abstract

The invention relates to a material composition for the formation of tissue in the human and animal body. Said composition is polymerized as a foam with open pores in which the forming tissue grows. The open-pored foam is preferably polymerized from an aliphatic polyurethane and contains hollow globules which contain active agents and which are provided as a releasing system for medicaments. The material composition can be used for forming bone tissue, and for regenerating skin and nerve tissue.

(57) Zusammenfassung

Eine Stoffzusammensetzung zur Gewebebildung im menschlichen und tierischen Körper polymerisiert als Schaum mit offenen Poren aus, in die das sich bildende Gewebe hineinwächst. Vorzugsweise ist der offenporige Schaum aus aliphatischem Polyurethan polymerisiert und enthält wirkstoffhaltige Hohlkügelchen als Arzneimittelabgabesystem. Die Regeneration von Haut und Nervengewebe verwendet werden.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 99/00781

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61L27/00 A61L25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61L C08L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 466 552 A (TECHNION RES & DEV FOUNDATION ;BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH (DE)) 15 January 1992 (1992-01-15) abstract page 3, paragraphs 2,3 page 4, paragraph 3 ---	1,2,5, 7-10, 13-15,19
X	WO 96 10374 A (OTOGEN CORP ;SIERRA DAVID H (US)) 11 April 1996 (1996-04-11) page 5, line 1 - line 16 page 6, line 18 - line 21 page 12, line 8 - line 30 claims 1-6 --- -/--	1-7,11, 13-17

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 September 1999	28/09/1999

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Muñoz, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 99/00781

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 898 734 A (MATHIOWITZ EDITH ET AL) 6 February 1990 (1990-02-06) abstract column 1, line 62 -column 2, line 13 column 5, line 34 - line 40	1-3,5-7, 11
A	US 5 653 996 A (HSU CHUNG C) 5 August 1997 (1997-08-05) column 6, line 10 - line 30 column 13, line 58 -column 14, line 67	1,3,7, 11,18,20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int[illegible]ational Application No
PCT/DE 99/00781

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0466552 A	15-01-1992	IL 94910 A	12-04-1994
		CA 2045964 A	30-12-1991
		DE 69114931 D	11-01-1996
		DE 69114931 T	20-06-1996
		JP 5111530 A	07-05-1993
		US 5266608 A	30-11-1993
WO 9610374 A	11-04-1996	AU 1287895 A	26-04-1996
		AU 3763195 A	26-04-1996
		CA 2201526 A	11-04-1996
		EP 0784490 A	23-07-1997
		JP 10506811 T	07-07-1998
		WO 9610428 A	11-04-1996
US 4898734 A	06-02-1990	WO 8907935 A	08-09-1989
US 5653996 A	05-08-1997	AU 689786 B	09-04-1998
		AU 7215194 A	24-01-1995
		CA 2163860 A	12-01-1995
		DE 69407292 D	22-01-1998
		DE 69407292 T	25-06-1998
		EP 0706374 A	17-04-1996
		JP 8512056 T	17-12-1996
		WO 9501164 A	12-01-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 99/00781

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61L27/00 A61L25/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61L C08L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 466 552 A (TECHNION RES & DEV FOUNDATION ;BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH (DE)) 15. Januar 1992 (1992-01-15) Zusammenfassung Seite 3, Absätze 2,3 Seite 4, Absatz 3 ---	1,2,5, 7-10, 13-15,19
X	WO 96 10374 A (OTOGEN CORP ;SIERRA DAVID H (US)) 11. April 1996 (1996-04-11) Seite 5, Zeile 1 - Zeile 16 Seite 6, Zeile 18 - Zeile 21 Seite 12, Zeile 8 - Zeile 30 Ansprüche 1-6 --- -/--	1-7,11, 13-17

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
17. September 1999	28/09/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Muñoz, M

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 99/00781

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 898 734 A (MATHIOWITZ EDITH ET AL) 6. Februar 1990 (1990-02-06) Zusammenfassung Spalte 1, Zeile 62 -Spalte 2, Zeile 13 Spalte 5, Zeile 34 - Zeile 40 ---	1-3,5-7, 11
A	US 5 653 996 A (HSU CHUNG C) 5. August 1997 (1997-08-05) Spalte 6, Zeile 10 - Zeile 30 Spalte 13, Zeile 58 -Spalte 14, Zeile 67 -----	1,3,7, 11,18,20

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlich[illegible]en, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 99/00781

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0466552 A	15-01-1992	IL 94910 A	12-04-1994
		CA 2045964 A	30-12-1991
		DE 69114931 D	11-01-1996
		DE 69114931 T	20-06-1996
		JP 5111530 A	07-05-1993
		US 5266608 A	30-11-1993
WO 9610374 A	11-04-1996	AU 1287895 A	26-04-1996
		AU 3763195 A	26-04-1996
		CA 2201526 A	11-04-1996
		EP 0784490 A	23-07-1997
		JP 10506811 T	07-07-1998
		WO 9610428 A	11-04-1996
US 4898734 A	06-02-1990	WO 8907935 A	08-09-1989
US 5653996 A	05-08-1997	AU 689786 B	09-04-1998
		AU 7215194 A	24-01-1995
		CA 2163860 A	12-01-1995
		DE 69407292 D	22-01-1998
		DE 69407292 T	25-06-1998
		EP 0706374 A	17-04-1996
		JP 8512056 T	17-12-1996
		WO 9501164 A	12-01-1995